

Polimorfisme Gen MMP-9, Ekspresi MMP-9, dan Indeks Apoptosis Sel Serviks pada Kehamilan 21–36 Minggu

Udin Sabarudin, Johanes C. Mose, Sofie R. Krisnadi

Departemen Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Ekspresi berlebihan serta aktivasi beberapa matriks metaloproteinase (MMP) sebelum persalinan mengarah pada degradasi jaringan amnion korion yang secara klinis disebut ketuban pecah dini (KPD). Peningkatan aktivitas MMP akibat polimorfisme gen matrik metaloproteinase-9 (MMP-9) (*C-1562T*) akan diikuti oleh apoptosis. Penelitian ini bertujuan mencari perbedaan ekspresi MMP-9, indeks apoptosis (IA) sel serviks, serta polimorfisme gen MMP-9 (*C-1562T*) pada kehamilan 21–36 minggu tanpa dan disertai KPD. Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol yang dilakukan di RS Dr. Hasan Sadikin dan RS jejaring Bandung (Mei–November 2009). Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi MMP-9 dan IA sel serviks dengan setiap variabel pada kedua kelompok. Tiga kasus KPD ditemukan pada ibu berusia di bawah 20 tahun. Usia kehamilan 28–34 minggu memiliki peluang mengalami KPD lebih besar dibandingkan dengan usia kehamilan 21–28 minggu. Ibu hamil dengan indeks massa tubuh (IMT) 19–26 memiliki risiko mengalami KPD. Hanya terdapat satu sampel yang menunjukkan polimorfisme MMP-9 (*C-1562T*) di kelompok kehamilan 21–36 minggu disertai KPD. Dapat disimpulkan, tidak ditemukan hubungan bermakna antara ekspresi MMP-9 dan IA sel serviks pada kedua kelompok penelitian, begitu pula dengan polimorfisme MMP-9 (*C-1562T*) yang dapat menyebabkan peningkatan ekspresi MMP-9. [MKB. 2011;43(4):199–206].

Kata kunci: Apoptosis sel serviks, ekspresi MMP-9, ketuban pecah dini, polimorfisme gen MMP-9

MMP-9 Gene Polymorphism, MMP-9 Expression and Cervical Apoptotic Index on 21–36 Weeks of Pregnancy

Abstract

Over expression and premature activation of matrix metalloproteinase (MMP) can lead to degradation of amnion chorionic membrane which clinically called premature rupture of membrane (PROM). Increasing MMP activity caused by matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene polymorphism (*C-1562T*) will be followed by apoptosis. This study was aimed to find the differences between MMP-9 expression and cervical apoptotic index (AI) and also MMP-9 (*C-1562T*) polymorphism on 21–36 weeks of pregnancy with or without PROM. This was case control study and conducted in Dr. Hasan Sadikin Hospital and Bandung Networking Hospitals (May–November 2009). There were no significant correlation between MMP-9 expression and cervical AI in every variable on both groups. Three cases of PROM were found in mothers below 20 years of age. Women with 28–34 weeks of pregnancy had a greater risk for PROM than 21–28 weeks. Pregnant women with body mass index (BMI) 19–26, had risk to have PROM. Only one sample that showed a MMP-9 (*C-1562T*) polymorphism in the premature labor with PROM group. It can be concluded that there are no significant correlation between MMP-9 expression and cervical cells AI on both groups as well as MMP-9 (*C-1562T*) polymorphism which can alter MMP-9 expression. [MKB. 2011;43(4):199–206].

Key words: Cervical cell apoptosis, MMP-9 expression, MMP-9 gene polymorphism, premature rupture of membrane

Korespondensi: Udin Sabarudin, dr., Sp.OG(K), Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran-RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, jalan Pasteur 38 Bandung, *mobile* 0811209258, *e-mail* drursog@yahoo.co.id

Pendahuluan

Persalinan prematur (PP) didefinisikan sebagai kelahiran sebelum minggu ke-37 kehamilan. Persentase kejadiannya 6-10% dari keseluruhan kehamilan.¹⁻⁴ Berdasarkan penelitian Hao dkk.¹ serta Behrman dan Butler⁴ mengenai alur patogenesis PP dapat dilihat bahwa jalur-jalur utama penyebab PP akan memberikan pengaruh pada kondisi membran desidua dengan jalur akhir yang sama, yaitu peningkatan produksi siklooksigenase, prostaglandin, dan atau perubahan pada serviks serta pecahnya selaput ketuban akibat peningkatan aktivitas matriks metaloproteinase (MMP) pada membran desidua. Ekspresi yang berlebihan serta aktivasi beberapa jenis MMP sebelum persalinan dapat berakibat terjadinya apoptosis sel-sel membran desidua. Matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) merupakan anggota kelompok enzim MMP yang mampu mendegradasi sebagian besar komponen matriks ekstraselular pada membran desidua.⁵ Proses degradasi komponen matriks ekstraselular yang dilakukan oleh MMP-9 selanjutnya akan diikuti oleh proses apoptosis. Peluang terjadinya persalinan prematur kembali (*recurrence risk*) di antara wanita multipara dengan satu kali riwayat persalinan prematur terdahulu sebesar 15% dan 32% pada wanita multipara dengan dua kali riwayat persalinan terdahulu. Observasi tersebut di atas menandakan bahwa faktor genetik berkontribusi pada kejadian persalinan prematur sejalan dengan pengaruh lingkungan dan faktor risiko medis lainnya. Perlu dipertimbangkan peran polimorfisme sebagai penyumbang utama bagi peningkatan risiko suatu penyakit.⁵ Beberapa jenis polimorfisme khususnya *single-nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen tertentu diketahui memiliki kaitan dengan peningkatan risiko suatu penyakit.

Penelitian bertujuan untuk mencari perbedaan ekspresi dan polimorfisme MMP-9 (*C-1562T*), serta indeks apoptosis (IA) sel serviks kehamilan 21–36 minggu tanpa dan disertai ketuban pecah dini (KPD).

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kasus kontrol (*case control study*) dengan populasi studi semua ibu yang memasuki kehamilan 21–36 minggu. Sebagai kelompok perlakuan yaitu ibu hamil tunggal dan janin baik secara ultrasonografi (USG) dengan ketuban negatif. Sebagai kelompok pembanding ibu hamil tunggal dan janin baik secara USG dengan ketuban masih utuh (positif) di kamar bersalin RS Dr. Hasan Sadikin dan RS jejaring dengan hari pertama haid terakhir (HPHT) yang jelas dan siklus yang

teratur. Subjek pada kedua kelompok penelitian tidak mengalami solusio plasenta, preeklamsi, anomali uterus, his, dan bukan pekerja industri yang menggunakan bahan-bahan kimia.

Pengambilan apus serviks dilakukan dengan menggunakan *cervix brush* yang kemudian direndam dalam *liquid cytology preparation* (LC Prep). Sampel apus serviks tersebut selanjutnya dibagi menjadi dua bagian. Apus serviks I untuk pemeriksaan ekspresi MMP-9, sedangkan apus serviks II untuk pemeriksaan IA. Pemeriksaan ekspresi MMP-9 dan indeks apoptosis sel serviks menggunakan metode imunositokimia dengan antibodi MMP-9 untuk pemeriksaan ekspresi MMP-9 dan antibodi *caspase-9* untuk pemeriksaan IA sel serviks dengan mengikuti prosedur standar laboratorium Patologi Anatomi RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penghitungan ekspresi MMP-9 dan IA dilakukan dengan menghitung jumlah sel yang terwarnai berdasarkan intensitas dan distribusi sel.⁶ Penghitungan tersebut dinyatakan dengan satuan ekspresi MMP-9 dan IA.

Darah ibu diambil sebanyak 3 mL untuk pemeriksaan polimorfisme gen. Isolasi DNA darah dilakukan dengan menggunakan metode standar *proteinase K salting-out*. Polimorfisme MMP-9 ditentukan dengan *polymerase chain reaction-sequence specific primers* (PCR-SSP) dan menggunakan *forward primer* 5'-GCCTGGCACATAGTAGGC CC-3' (pasang basa -1871 sampai -1851) dan *reverse primer* 5'-CTTCCTAGCCAGCC GGCATC-3' (pasang basa -1339 sampai -1319).⁷ Proses PCR menggunakan PCR-SSP dengan program sebagai berikut: a) denaturasi pada 94 °C selama 5 menit, b) denaturasi 40 siklus pada 94 °C selama 1 menit, c) *annealing* pada 57 °C selama 1 menit serta penambahan pada 72 °C selama 1 menit, d) hasil reaksi kemudian dipotong dengan enzim restriksi *SphI* dan difraksinasi pada gel agarose 1,5%.

Alel -1562T dapat direstriksi oleh *SphI* yang akan mendapatkan fragmen 247 dan 188 pasang basa, sedangkan alel -1562C tidak dapat direstriksi oleh *SphI*.

Hasil

Pemilihan penderita dengan ketuban negatif dan ketuban positif dilakukan secara berurutan saat datang (*consecutive admission*) sesuai kriteria penerimaan. Diperoleh masing-masing 15 penderita dengan ketuban negatif dan positif.

Karakteristik subjek penelitian, yaitu usia ibu, IMT, dan paritas tidak memiliki perbedaan bermakna antara kelompok ketuban negatif dan ketuban positif (Tabel 1). Hanya usia kehamilan mempunyai perbedaan bermakna antara kasus

ketuban negatif dan ketuban positif ($p < 0,05$).

Kelompok usia <20 tahun pada kedua kelompok penelitian memiliki frekuensi ekspresi MMP-9 kuat yang sama (Tabel 2), akan tetapi pada usia 20–35 tahun dan >35 tahun, ekspresi MMP-9 kuat paling banyak ditemukan pada kelompok ketuban positif. Berdasarkan analisis statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut ($p > 0,05$). Kelompok usia 20–35 tahun pada kelompok ketuban positif memiliki nilai IA kuat yang paling banyak dibandingkan dengan kelompok ketuban negatif, walaupun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

Kelompok ketuban positif memiliki ekspresi MMP-9 kuat pada kelompok usia kehamilan 21–28 minggu daripada kelompok ketuban negatif. Hasil ini berkebalikan dengan hasil pada kelompok kehamilan 35–36 minggu. Adapun

pada kelompok usia kehamilan 29–34 minggu, kedua kelompok penelitian memiliki hasil ekspresi MMP-9 kuat yang sama. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$). Diketahui bahwa kelompok ketuban positif pada dua kelompok usia kehamilan (21–28 minggu dan 35–36 minggu) memiliki hasil IA yang kuat bila dibandingkan dengan kelompok ketuban negatif, akan tetapi, tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 3).

Kelompok ketuban positif memiliki ekspresi MMP-9 yang kuat pada rentang IMT 19–26 bila dibandingkan dengan kelompok ketuban negatif (Tabel 4). Hasil yang sama juga ditemukan pada rentang IMT >26 , namun tidak untuk rentang IMT <19 . Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$). Kelompok ketuban positif

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Ketuban Negatif (n=15)	Ketuban Positif (n=15)	
Usia ibu (tahun)			
<20	3	2	0,91
20–35	11	11	
>35	1	2	
χ (SD)	26	26,3	
Rentang	16–41	18–39	
Usia Kehamilan (minggu)			
21–28	3	8	0,036
28–34	8	6	
34–36	4	1	
χ (SD)	28,4	31,4 (3,9)	
Rentang	24–36	25–36	
IMT (kg/m²)			
<19	2	0	0,182
19–26	9	11	
>26	4	4	
χ (SD)	22,8 (3,3)	24,7 (4,3)	
Rentang	17,5–30,8	19,2–35,3	
Paritas			
0	9	8	0,71
1–3	6	7	
χ (SD)	0,7 (1,1)	0,6 (0,8)	
Rentang	0–3	0–3	

Keterangan: Uji korelasi dan regresi

Tabel 2 Perbedaan Ekspresi MMP-9 dan Indeks Apoptosis berdasarkan Usia Ibu

Usia (tahun)	Histologi Skor	Ekspresi MMP-9		p	Indeks Apoptosis		p
		Ketuban Negatif	Ketuban Positif		Ketuban Negatif	Ketuban Positif	
		Jumlah	Jumlah		Jumlah	Jumlah	
<20	K	2	2	0,83*			0,806*
	S				1	1	
	L	1				1	
	SL				2		
20–35	K	9	10			2	
	S				3	5	
	L	1				2	
	SL	1	1		8	2	
>35	K	1	2				
	S					2	
	L				1		
	SL						

Keterangan: * uji uji korelasi & regresi, K: ekspresi MMP-9 kuat, S: ekspresi MMP-9 sedang, L: ekspresi MMP-9 lemah, SL: ekspresi MMP-9 sangat lemah

memiliki IA yang kuat pada rentang IMT 19–26 bila dibandingkan dengan kelompok ketuban negatif. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p>0,05$).

Kedua kelompok penelitian memiliki hasil

ekspresi MMP-9 kuat yang sama untuk kelompok paritas 0. Adapun pada kelompok paritas 1–3, kelompok ketuban positif memiliki hasil ekspresi MMP-9 kuat lebih besar daripada kelompok ketuban negatif. Walaupun demikian, tidak

Tabel 3 Perbedaan Ekspresi MMP-9 dan Indeks Apoptosis berdasarkan Usia Kehamilan

Usia Kehamilan (minggu)	Histologi Skor	Ekspresi MMP-9		p	Indeks Apoptosis		p
		Ketuban Negatif	Ketuban Positif		Ketuban Negatif	Ketuban Positif	
		Jumlah	Jumlah		Jumlah	Jumlah	
21–28	K	3	7	0,658*		1	0,772*
	S					5	
	L				1	1	
	SL		1		2	1	
29–34	K	6	6				
	S				2	4	
	L	1			1	1	
	SL	1			5	1	
35–36	K	3	1			1	
	S				1		
	L						
	SL	1			3		

Keterangan: * uji korelasi & regresi, K: ekspresi MMP-9 kuat, S: ekspresi MMP-9 sedang, L: ekspresi MMP-9 lemah, SL: ekspresi MMP-9 sangat lemah

Tabel 4 Perbedaan Ekspresi MMP-9 dan Indeks Apoptosis berdasarkan IMT

IMT	Histologi Skor	Ekspresi MMP-9		P	Indeks Apoptosis		P
		Ketuban Negatif	Ketuban Positif		Ketuban Negatif	Ketuban Positif	
		Jumlah	Jumlah		Jumlah	Jumlah	
<19	K						
	S	2			1		
	L						
	SL				1		
19–26	K		11			2	
	S	9		0,391*	2	7	0,095*
	L				1	1	
	SL	1	1		9	2	
>26	K	2	3				
	S	1			1	2	
	L					1	
	SL						

Keterangan: * uji korelasi & regresi, K: ekspresi MMP-9 kuat, S: ekspresi MMP-9 sedang, L: ekspresi MMP-9 lemah, SL: ekspresi MMP-9 sangat lemah

terdapat perbedaan bermakna ekspresi MMP-9 pada kedua kelompok penelitian ($p>0,05$). Untuk hasil analisis IA, kelompok ketuban positif memiliki IA yang kuat pada kelompok paritas 1–3 yang lebih besar daripada kelompok ketuban negatif. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian ($p>0,05$).

Hanya ditemukan satu sampel dengan hasil polimorfisme positif pada kelompok ketuban

negatif. Pada ketuban positif, hanya ditemukan polimorfisme negatif (Tabel 5).

Pembahasan

Karakteristik subjek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini meliputi usia ibu, usia kehamilan, IMT, dan paritas. Karakteristik tersebut digunakan karena karakter tersebut berperan sebagai faktor

Tabel 5 Perbedaan Ekspresi MMP-9 dan Indeks Apoptosis berdasarkan Paritas

Paritas	Histologi Skor	Ekspresi MMP-9		P	Indeks Apoptosis		P
		Ketuban Negatif	Ketuban Positif		Ketuban Negatif	Ketuban Positif	
		Jumlah	Jumlah		Jumlah	Jumlah	
0	K	7	7				
	S				3	6	
	L					1	
	SL	2	1	0,794*	6	1	0,905*
1–3	K	5	7			2	
	S				1	3	
	L	1			1	1	
	SL				4	1	

Keterangan: * uji korelasi & regresi, K: ekspresi MMP-9 kuat, S: ekspresi MMP-9 sedang, L: ekspresi MMP-9 lemah, SL: ekspresi MMP-9 sangat lemah

risiko pada kejadian pecah ketuban yang berpotensi menjadi variabel perancu dan dapat mempengaruhi validitas penelitian. Usia ibu merupakan salah satu faktor risiko prematur. Risiko prematur tinggi terjadi pada ibu berusia di bawah 20 tahun dan di atas 35 tahun.² Pada penelitian ini didapatkan ibu ketuban negatif di bawah usia 20 tahun (16, 18, dan 19 tahun) dan >35 tahun (41 tahun). Kelompok usia produktif (20–34 tahun) memiliki persentase kejadian yang sama untuk tiap kelompok penelitian (ketuban negatif dan positif). Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada variabel usia ibu. Walaupun tidak memiliki perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian, namun paritas memiliki pengaruh pada kejadian persalinan prematur. Riwayat persalinan prematur sebelumnya meningkatkan risiko persalinan prematur pada kehamilan sekarang. Wanita yang pernah mengalami persalinan prematur memiliki risiko sebesar 15% untuk mengalami persalinan prematur kembali.⁸ Hal tersebut ditemukan pada karakteristik subjek penelitian dengan didapatkannya penderita ketuban negatif pada kehamilan yang kedua atau lebih.

Asupan nutrisi ibu sebelum dan selama kehamilan dapat mempengaruhi kondisi janin dan berpengaruh pada kejadian persalinan prematur.⁴ Stotland dkk.⁹ melaporkan bahwa beberapa faktor yang berpotensi sebagai penyumbang risiko persalinan prematur spontan antara lain rendahnya berat badan ibu sebelum kehamilan, indeks massa tubuh, dan kenaikan berat badan semasa kehamilan. Data penelitian mendapatkan bahwa rentang IMT 19–26 memiliki persentase kejadian yang paling besar dan tidak berbeda secara nyata. Usia kehamilan memiliki pengaruh pada ketuban pecah dini. Pada sebagian besar kasus, ketuban pecah dini terjadi sebelum usia kehamilan mencapai minggu ke-37. Persalinan prematur memiliki risiko multifaktor dan berbeda-beda menurut usia kehamilan.⁴ Pennel dkk.² melaporkan bahwa persalinan prematur kurang dari minggu kehamilan ke-37 memiliki persentase yang paling besar. Hal ini juga ditemukan pada penelitian, yaitu besarnya persentase kejadian ketuban negatif pada usia kehamilan 28–34 minggu bila dibandingkan dengan persentase kejadian ketuban positif yang paling besar, yaitu pada usia kehamilan 21–27 minggu. Berdasarkan hasil analisis statistik didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian pada variabel usia kehamilan. Perbedaan yang bermakna secara statistik ini kemungkinan terjadi akibat data/subjek penelitian yang berdistribusi tidak merata. Untuk setiap kasus ketuban negatif yang ditemukan pada usia kehamilan tertentu, tidak selalu ditemukan kasus ketuban positif pada usia kehamilan yang sama.

Apoptosis dan peningkatan ekspresi MMP

merupakan kunci penting bagi integritas membran. Penjelasan yang akurat aktivasi ruptur membran memang belum dapat diperoleh, namun enzim pendegradasi matriks ekstraselular (MMP) seperti MMP-1, MMP-8, MMP-9, dan elastase neutrofil mempunyai pengaruh pada proses tersebut. Enzim-enzim tersebut menyebabkan peregangan membran yang pada akhirnya menyebabkan ruptur membran.⁴ Ekspresi yang berlebihan serta aktivasi beberapa jenis MMP sebelum persalinan dapat berakibat kerusakan lokal pada jaringan matriks ekstraselular dan apoptosis sel membran desidua yang secara klinis disebut ketuban pecah dini. MMP kelas gelatinase seperti MMP-2 dan MMP-9 mempunyai aktivitas proteolitik yang tinggi terhadap kolagen tipe IV, yaitu kolagen yang membangun membran basal serta ekspresinya di amnion meningkat pada saat memasuki masa persalinan.¹⁰ Peningkatan MMP-9 juga memberikan dampak pada degradasi matriks ekstraselular dan proses apoptosis sel epitel amnion yang pada akhirnya menyebabkan proses perenggangan dan ruptur membran.¹¹ Pada tahap awal katabolisme kolagen dimediasi oleh MMP-1 yang akan menghasilkan fragmen-fragmen yang selanjutnya didegradasi kembali oleh MMP jenis lain termasuk MMP kelas gelatinase seperti MMP-2 dan MMP-9.¹²

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna variabel ekspresi MMP-9 dengan setiap variabel uji (usia ibu, usia kehamilan, paritas, dan IMT) pada kedua kelompok penelitian. Hal tersebut dimungkinkan karena peningkatan ekspresi MMP-9 dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti *onset of labor*, kerja enzim lain, prostaglandin, dan pemilihan sampel. Kerja enzim MMP dalam mendegradasi matriks ekstraselular tidak dilakukan sendiri-sendiri, akan tetapi dilakukan oleh sekelompok enzim MMP tertentu. Hal ini disebabkan karena terkadang sel penghasil enzim MMP tertentu juga menghasilkan jenis enzim MMP lainnya. Data yang diperoleh dari penelitian ini bahwa pada kedua kelompok penelitian ditemukan ekspresi MMP-9 yang tidak berbeda nyata. Diharapkan dengan mendekati masa persalinan, ekspresi MMP-9 akan jauh lebih besar serta peristiwa pecah ketuban sebelum waktunya akan memberikan data ekspresi MMP-9 yang lebih besar daripada kelompok ketuban positif. Pada mekanisme persalinan, peningkatan aktivitas MMP juga diimbangi oleh peningkatan aktivitas prostaglandin. Prostaglandin memicu produksi MMP pada serviks dan membran desidua untuk proses *ripening* (pelunakan) serviks dan aktivasi membran desidua.⁴ Prostaglandin berperan secara langsung maupun tidak langsung pada aktivasi perubahan serviks dan pecah ketuban. Peranan secara tidak langsung melalui aktivasi MMP.

Penyebab lain mengapa ekspresi MMP-9 pada kedua kelompok penelitian tidak berbeda nyata, yaitu pada setiap kehamilan terjadi degradasi matriks ekstraselular pada membran yang dimulai pada saat usia kehamilan memasuki minggu ke-20. Tingginya ekspresi MMP terutama MMP-9 yang dimulai saat minggu kehamilan ke-20, menyebabkan tidak berbedanya ekspresi MMP-9 pada kedua kelompok. Peningkatan ekspresi MMP-9 tersebut belum atau tidak menyebabkan pecah ketuban sebelum terdapat pengaruh aktivitas prostaglandin. Hal ini didukung oleh data penelitian yang menyatakan bahwa sebanyak 26,6% mengalami pecah ketuban pada usia kehamilan 34–36 minggu dan 53,3% pada usia kehamilan 28–33 minggu. Proses degradasi komponen matriks ekstraselular yang dilakukan oleh MMP selanjutnya akan diikuti oleh proses apoptosis. Pada penelitian ini peningkatan ekspresi MMP-9 pada kedua kelompok penelitian tidak diimbangi dengan tingginya indeks apoptosis. Data indeks apoptosis penelitian ini hanya memberikan nilai yang lemah bahkan sangat lemah. Hal ini terjadi karena sampel penelitian yang diambil ternyata tidak dapat menginterpretasikan indeks apoptosis yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berupa apus serviks. Pada saat terjadi ruptur membran seharusnya akan banyak ditemukan sel yang mengalami apoptosis, akan tetapi proses apoptosis tersebut terutama terjadi pada membran desidua. Sampel jaringan membran desidua wanita yang melahirkan cukup bulan ditemukan banyak sel yang mengalami apoptosis pada area yang mengalami ruptur membran sebagai akibat peningkatan aktivitas degradasi matriks ekstraselular oleh MMP.¹⁰ Oleh karena itu, tidak terdapat hubungan antara ekspresi MMP-9 dan peningkatan indeks apoptosis sel serviks seperti yang diharapkan pada penelitian ini.

Penelitian yang dilakukan oleh Ferrand dkk.⁵ ditemukan polimorfisme pada gen MMP-9 (*C-1562T*) pada wanita ras Afro-Amerika yang mengalami ketuban pecah dini. Polimorfisme berupa substitusi alel C menjadi T pada pasang basa 1562 pada gen MMP-9 dapat meningkatkan aktivitas pada alel promotor T yang pada akhirnya akan meningkatkan aktivitas MMP-9.⁵ Pada penelitian ini diperoleh bahwa polimorfisme hanya terjadi pada satu subjek penelitian pada kelompok ketuban negatif, hal tersebut dapat terjadi karena perbedaan ras/etnis. Penelitian yang dilakukan oleh Ferrand dkk.⁵ pada kelompok ras/etnis Afro-Amerika, sedangkan pada penelitian ini dilakukan pada kelompok ras/etnis Asia. Faktor lain yang menjadi penyumbang perbedaan bahwa ternyata ditemukan jenis polimorfisme (SNP) yang lain

pada gen MMP-9, yaitu polimorfisme pada *CA-repeat*. Polimorfisme 14 *CA-repeat* lebih banyak berkontribusi untuk peningkatan aktivitas MMP-9. Tingginya aktivitas MMP-9 akibat polimorfisme kemudian akan berpengaruh pada tingginya risiko persalinan prematur. Simpulan penelitian ini, tidak ditemukan hubungan antara peningkatan ekspresi MMP-9 dan peningkatan indeks apoptosis sel serviks serta hanya terdapat satu subjek penelitian dengan polimorfisme (*C-1562T*) pada kelompok ketuban negatif.

Daftar Pustaka

1. Hao K, Wang X, Niu T, Xu X, Li A, Chang W, dkk. A candidate gene association study on preterm delivery: application of high-throughput genotyping technology and advanced statistical methods. *Hum Mol Genet.* 2004;13(7):683–91.
2. Pennel C, Jacobson B, Williams S, Buus R, Muglia L, Dolan S, dkk. Genetic epidemiological studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):107–18.
3. Peltier, M. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:1–11.
4. Behrman RE, Butler AS, penyunting. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington DC: The National Academic Press; 2007.
5. Ferrand P, Parry S, Sammel M, Macones G, Kuivaniemi H, Romero R, dkk. A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rupture of membrane in African American. *Mol Human Rep.* 2002;8(5):494–501.
6. Solmi R, Lauriola M, Francesconi M, Martini D, Voltattorni M, Ceccarelli C, dkk. Displayed correlation between gene expression profiles and submicroscopic alterations in response to cetuximab, gefitinib and EGF in human colon cancer cell lines. *BMC Cancer.* 2007;8(227):1–22.
7. Pollanen PJ, Karhunen PJ, Mikkelsen J, Laippala P, Perola M, Penttilä A, dkk. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:1446–50.
8. Challis J, Sloboda D, Alfaidy N, Lye S, Gibb W, Patel F, dkk. Prostaglandin and mechanisms of preterm birth. *Reproduction.* 2002;124:1–17.
9. Stotland NE, Caughey AB, Lahiff M, Abrams

- B. Weight gain and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1448–55.
10. Petraglia F, Strauss J, Gabbe S, Weiss G, penyunting. *Preterm birth: mechanisms, mediators, predictions, prevention, and interventions.* United Kingdom: Informa; 2007.
 11. Lagente V, Manoury B, Nenan S, Le Quement C, Martin-Chouly C, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling. *Brazil J Med Biol Research.* 2005;38:1521–30.
 12. Romero R, Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic J, Friel L, Erez O, dkk. The use of high-dimensional biology (genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics) to understand the preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113 (Suppl. 3):118–35.